Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Haffner

Versuche am Frosch über Hemmung der Exsudatbildung (Adrenalingruppe, Mucilaginosa)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Walter Harsch
aus Mundelsheim am Neckar

1938

Buchdruckerei Bölzle (vorm. Tübinger Studentenwerk)

Dekan: Professor Dr. Usadel

Berichterstatter: Professor Dr. Haffner

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Im Tübinger Pharmakologischen Institut durchgeführte Arbeiten hatten gezeigt, daß die durch chemische Agentien am Froschbein bewirkte Exsudatbildung dazu dienen kann, die antiexsudative Wirkung von Ca-Salzen und einigen anderen Substanzen zu zeigen.

Im folgenden wurde untersucht, ob auch gefäßverengernde Mittel der Adrenalingruppe imstande sind, den Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen herabzusetzen.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde die antiexsudative Wirksamkeit verschiedener Mucilaginosa geprüft.

Die Versuche wurden in Sommer- und Wintermonaten an Rana temp. und Rana escul. durchgeführt.

Ein Unterschied in der Wirkungsweise der Agentien an den verschiedenen Arten ergab sich nicht; es zeigte sich jedoch eine Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der Tiere. So waren z. B. frisch gefangene Tiere empfindlicher und es genügten bei ihnen schon geringere $NaNO_3$-Konzentrationen zur Exsudatbildung.

Die Versuchsanordnung war die von W. Schmid angegebene.

Methodik.

Der Frosch wurde in eine zylindrische Blechröhre gesteckt. Die Kopfseite der Röhre wurde durch einen feuchten Wattepfropf abgeschlossen, um ein Entweichen des Frosches nach dieser Seite zu verhindern. Die andere Seite wurde durch einen schmalen cylindrischen Metallring mit zwei gekreuzten Bügeln abgeschlossen. Die Froschschenkel hingen frei beweglich zwischen den Bügeln aus der Blechröhre. Die Röhre selbst wurde mittels Klammer in wagrechter Lage auf einem Klotz festgehalten. Da die Frösche in warmen Jahreszeiten leicht austrocknen, wurde der vordere Abschlußpfropf angefeuchtet und die mit feinen Löchern durchsetzte Röhre von Zeit zu Zeit mit Wasser übergossen. Nun wurde je ein Froschbein bis zum Knie in ein kurzes Reagenzglas, in dem sich das entzündungserregende Agens befand, gesteckt.

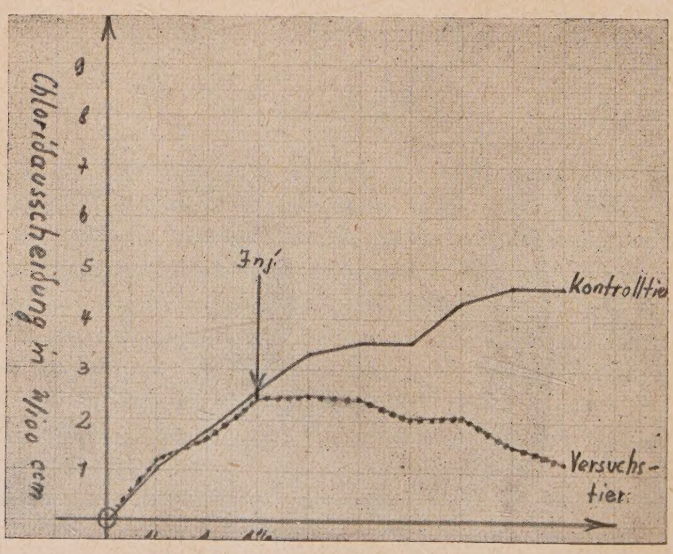
Als entzündungserregendes Agens wurde eine 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung benützt. Diese Konzentration hat sich für die Exsudatbildung am besten geeignet, denn bei dieser Einwirkung wurde eine langsam stetig ansteigende Chloridausscheidung erzielt, die nach 8—10 Halbstunden Werte von 4—7 ccm $n/_{100}$ Cl erreichte.

Wenn die Konzentration der entzündungserregenden Flüssigkeit höher war, so stiegen die Werte gleich am Anfang sehr schnell und sanken schon nach 4—5 Halbstunden wieder rasch ab. Dabei zeigten die Tiere bald Zeichen von Erschöpfung.

Das die Exsudation auslösende Agens kam jeweils 30 Minuten zur Einwirkung auf das Froschbein, dann wurde die Flüssigkeit gewechselt. In der abgenommenen Flüssigkeit wurde der Chloridgehalt quantitativ bestimmt durch Titration nach der Methode von Fr. Mohr. mit n/100 $AgNO_3$. Als Indikator wurde K_2CrO_3 benutzt.

Bei Herausnahme des Tieres aus der Röhre am Ende des Versuches, zeigt sich eine deutliche Veränderung des Allgemeinzustandes, die sich darin äußert, daß das Tier von der Rückenlage aus nicht fähig ist, die normale Bauchlage einzunehmen; außerdem reagiert das Tier auf äußere Reize langsamer als das Kontrolltier. Im Verlauf von 6—8 Std. ist das Tier wieder etwas erholt und kann wieder selbständig die Bauchlage einnehmen, zeigt aber noch geringe Erschöpfungserscheinungen.

Kurve zu Tab. 1 (Suprarenin)
Inj. v. $^1/_{12}$ mg Suprarenin pro 10 g



$^1/_2$ 1 $1^1/_2$ 2 $2^1/_2$ 3 $3^1/_2$ Stden.

Im ganzen dauerte die Untersuchung in der Regel 8 Halbstunden. In jeder Versuchsserie wurden drei Kontrolltiere angesetzt. Die Dosis wurde an mindestens zwei Tieren geprüft. In vielen Fällen wurden die Ergebnisse wiederholt nachgeprüft.

I. Mittel der Adrenalingruppe.

1. Suprarenin.

Tödliche Dosis: $^1/_8$ mg Suprarenin pro 10 g des Tieres wirkten nach 8—10 Std. tödlich.

Wirksame Dosen: $^1/_{12}$ mg bis $^1/_{60}$ mg pro 10 g.

Unwirksame Dosen: Bei $^1/_{80}$ mg Suprarenin war keine Wirkung mehr zu erzielen.

a) $^1/_{12}$ mg Suprarenin pro 10 g.

Rechtes Bein je 30 Min. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung. Nach $1^1/_2$ Std. Injektion von $^1/_{12}$ mg Suprarenin pro 10 g in den Bauchlymphsack.

Tabelle 1*)

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8	9
Chlorid-ausscheidung (ccm n/100 Cl')	1,3	1,6	2,3		2,4	2,3	2,0	2,1	1,5	1,2
Kontrolltier	1,0	1,6	2,4		3,2	3,5	3,6	4,3	4,6	4,6

Aus der Tabelle geht ein deutliches Absinken der Chloridausscheidung eine Halbstunde post inj. hervor, während die Exsudation des Kontrolltieres stetig bis zum Schluß ansteigt.

b) $^1/_{20}$ mg Suprarenin pro 10 g.

Rechtes Bein je 30 Min. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung. Nach $1^1/_2$ Std. Injektion von $^1/_{20}$ mg Suprarenin pro 10 g.

*) Die in den folgenden Tabellen angeführten Zahlen stellen die in der Vorlage titrierten Chloridwerte in ccm n/100 Cl' dar.

Tabelle 2.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8
Chlorid-ausscheidung	0,7	1,2	1,4		1,5	1,6	1,4	1,2	1,2
Kontrolltier	0,6	0,9	0,9		1,2	1,4	1,7	1,7	2,1

Die Tabelle zeigt, daß 2 Halbstunden nach der Injektion die Exsudation deutlich nachläßt. Allerdings machen sich bei dem Tier auch geringe Erschöpfungserscheinungen bemerkbar.

c) $^1/_{40}$ mg Suprarenin pro 10 g.

Rechtes Bein je 30 Min. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung. Nach $1^1/_2$ Std. Injektion von $^1/_{40}$ mg Suprarenin pro 10 g.

Tabelle 3.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8
Chlorid-ausscheidung	1,0	1,1	1,5		1,9	1,9	1,7	1,4	1,2
Kontrolltier	0,8	0,9	1,4		1,7	1,6	2,4	3,1	3,1

Es ergibt sich aus der Tabelle eine deutliche Hemmung der Exsudation. Bei Herausnahme des Tieres am Ende des Versuches zeigen sich auch hier leichte Erschöpfungserscheinungen. Sie waren zwar nicht so stark, daß das Tier nicht fähig gewesen wäre von einer künstlichen Rückenlage aus die Bauchlage einzunehmen. Aber es reagierte auf äußere Reize träger als das Kontrolltier. Außerdem streckte es die hinteren Extremitäten lang von sich, was das normale Tier selten macht.

d) $^1/_{80}$ mg Suprarenin pro 10 g.

Rechtes Bein je 30 Min. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung. Nach $1^1/_2$ Std. Injektion von $^1/_{80}$ mg Suprarenin pro 10 g.

Tabelle 4.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8
Chlorid-ausscheidung	0,7	0,9	1,4		1,6	2,0	2,9	2,8	3,2
Kontrolltier	0,4	1,1	0,9		1,6	1,9	2,7	3,2	3,2

Die Dosis hat sich als unwirksam erwiesen. Die Exsudatmenge stieg auch nach der Injektion stetig an.

e) $^1/_{120}$ mg Suprarenin pro 10 g.

Rechtes Bein je 30 Min. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung. Nach $1^1/_2$ Std. Injektion von $^1/_{120}$ mg Suprarenin pro 10 g.

Tabelle 5.

Halbstd.	1	2	Inj.	3	4	5	6	7	8	9
Chlorid-ausscheidung	1,0	1,2		1,4	1,9	2,6	2,4	2,7	3,3	3,4
Kontrolltier	1,2	1,7		2,5	3,1	2,9	3,0	3,4	3,0	3,1

Auch hier war keine exsudathemmende Wirkung des Suprarenins mehr mehr zu beobachten. Das Tier war am Ende des Versuches ganz frisch und zeigte keinerlei Erschöpfungserscheinungen.

2. Sympatol.

Tödliche Dosis: 7,5 mg Sympatol pro 10 g wirkten nach 4—6 Std. tödlich.

Wirksame Dosen: mit nur geringen Erschöpfungserscheinungen sind: 2,5 und 3,0 mg Sympatol pro 10 g.

Dosen mit weniger als 2,5 mg haben nur unsichere und nicht einheitliche antiexsudative Wirkung.

a) 1,25 mg Sympatol pro 10 g.

Rechtes Bein je $^1/_2$ Std. in einer 0,3-fach molekularen $NaNO_3$-Lösung. Nach 3 Halbstunden Injektion von 1,25 mg Sympatol pro 10 g.

Tabelle 6.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8
Chlorid-ausscheidung	0,8	1,4	1,5		2,1	2,1	2,4	2,8	2,7
Kontrolltier	0,9	0,9	1,7		2,4	2,4	2,8	3,2	3,0

Daraus ergibt sich keine deutliche Hemmung der Exsudation, es sind auch keine Schwächeerscheinungen vorhanden.

b) 2,5 mg Sympatol pro 10 g.

Rechtes Bein je 30 Min. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung. Nach $1^1/_2$ Std. Injektion von 2,5 mg Sympatol pro 10 g in den Bauchlymphsack.

Tabelle 7.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8
Chlorid-ausscheidung	1,2	2,0	2,8		2,3	3,1	2,3	1,5	1,5
Kontrolltier	0,8	1,2	1,8		2,3	2,3	2,8	3,3	3,7

Das Sympatol besitzt eine sehr deutliche Wirkung, allerdings waren auch hier gewisse Schwächeerscheinungen zu beobachten.

3. Ephedrin.

Wirksame Dosen, die an den Tieren kaum merkliche Erschöpfungserscheinungen machten, waren:

0,25 — 2,5 mg pro 10 g.

Dosen von mehr als 2,5 mg machten starke Erschöpfungserscheinungen. Dosen unter 0,25 mg übten keine sichere exsudathemmende Wirkung aus.

a) 1,25 mg Ephedrin pro 10 g.

Rechtes Bein je 30 Min. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung. Nach $1^1/_2$ Std. Injektion von 1,25 mg Ephedrin pro 10 g.

Tabelle 8.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8
Chlorid-ausscheidung	0,9	1,7	2,2		2,3	2,4	2,2	2,4	2,6
Kontrolltier	1,1	2,2	2,4		3,2	4,6	4,5	5,2	5,5

Diese Dosis macht eine deutliche Hemmung der Exsudation. Das Tier zeigte geringe Erschöpfungserscheinungen.

b) 2,5 mg Ephedrin pro 10 g.

Nach $1^1/_2$ Std. wurden 2,5 mg Ephedrin in den Bauchlymphsack injiziert.

Tabelle 9.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8
Chlorid-ausscheidung	1,2	1,6	2,1		2,4	1,9	2,0	1,4	1,5
Kontrolltier	0,8	1,7	1,7		2,7	3,4	3,6	3,4	3,0

Es ergibt sich eine deutliche exsudathemmende Wirkung, dabei war die allgemeine Schwächung des Tieres gering.

4. Veritol.

Tödliche Dosis: 5,0 mg Veritol pro 10 g wirkten nach 4—7 Std. tödlich.

Wirksame Dosen: 1,8—2,5 mg Veritol pro 10 g.

Dosen unter 1,8 mg Veritol waren nicht mehr wirksam.

a) 1,8 mg Veritol pro 10 g.

Nach 3 Halbstunden wurden 1,8 mg Veritol pro 10 g in den Bauchlymphsack injiziert.

Tabelle 10.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8
Chlorid-ausscheidung	1,0	1,4	1,6		1,7	1,5	1,6	1,2	0,9
Kontrolltier	1,0	0,9	1,5		2,1	2,8	3,2	2,9	3,4

Aus der Tabelle ergibt sich eine deutliche Exsudationsverminderung. Das Tier bietet leichte Erschöpfungserscheinungen.

b) 2,5 mg Veritol pro 10 g

Rechtes Bein je $^1/_2$ Std. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung. Nach 1 Std. erfolgte Injektion von 2,5 mg Veritol pro 10 g.

Tabelle 11.

Halbstd.	1	2	Inj.	3	4	5	6	7	8	9
Chlorid-ausscheidung	0,8	1,4		1,6	1,7	1,7	1,8	1,2	1,3	1,0
Kontrolltier	0,7	1,0		1,8	2,2	2,5	2,7	2,9	2,7	3,3

Deutliche Abnahme der Exsudatmenge. Geringe Erschöpfungserscheinungen.

5. Elastonon.

Wirksame Dosis: 0,6—1,25 mg Elastonon pro 10 g.

Unwirksame Dosis: Dosen, die kleiner waren als 0,6 mg Elastonon pro 10 g übten auf die Chloridausscheidung keine Wirkung mehr aus.

a) 0,6 mg Elastonon pro 10 g.

Rechtes Bein je 30 Min. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung. Nach $1^1/_2$ Std. Injektion von 0,6 mg Elastonon pro 10 g.

Tabelle 12.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8
Chlorid-ausscheidung	2,0	2,4	4,3		4,7	4,8	4,5	4,2	4,2
Kontrolltier	1,0	4,0	6,5		7,4	7,0	7,0	7,0	7,3

Unmittelbar nach der Injektion setzte eine deutliche Hemmung der Ausscheidung ein. Das Allgemeinbefinden des Tieres war nicht wesentlich gestört.

b) 1,25 mg Elastonon pro 10 g.

Nach $1^1/_2$ Std. Inj. von 1,25 mg Elastonon pro 10 g.

Tabelle 13.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8
Chlorid-ausscheidung	0,6	0,8	1,4		1,7	1,4	1,4	1,2	1,0
Kontrolltier	0,9	1,7	1,5		2,1	2,6	3,2	3,0	3,0

Deutliche Abnahme der Exsudation ohne wesentliche Störung des Allgemeinbefindens.

II. Sonstige gefäßwirksame Mittel.

6. Coffein.

Nach der 3. Halbstunde wurden 3,0 und 5,0 mg Coffein pro 10 g injiziert. Es ließ sich dabei keine Änderung in der Chloridausscheidung feststellen.

a) 3 mg Coffein pro 10 g.

Nach $1^1/_2$ Std. Inj. von 3,0 mg pro 10 g in den Bauchlymphsack. Rechtes Bein je 30 Min. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung.

Tabelle 14.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8
Chlorid-ausscheidung	0,6	0,9	1,7		1,8	2,7	3,0	3,8	3,8
Kontrolltier	0,5	0,8	1,0		2,4	3,0	3,3	3,5	4,1

Die Tabelle zeigt, daß die Exsudation nicht beeinflußt wird. Im Allgemeinbefinden war keine Änderung zu beobachten.

b) 5,0 mg Coffein pro 10 g.

Tabelle 15.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8	9
Chlorid-ausscheidung	1,2	1,8	2,0		2,4	3,1	3,2	3,4	3,3	3,7
Kontrolltier	1,0	1,0	1,1		1,9	1,9	2,4	2,9	3,4	3,7

Die Coffeininjektion bewirkte keine Änderung in der Chloridausscheidung, auch war das Allgemeinbefinden der Tiere nicht gestört.

7. Gynergen.

Im ganzen ergab sich keine einheitliche Wirkung. Bei 0,125 mg pro 10 g zeigte die Mehrzahl der Tiere eine deutliche Hemmung der Chloridausscheidung. Bei einem anderen Teil der Tiere trat jedoch kein wesentlicher Unterschied im Vergleich zum Kontrolltier zutage.

a) 0,03 mg Gynergen pro 10 g.

Rechtes Bein je 30 Min. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung. Nach $1^1/_2$ Std. Inj. von 0,03 mg pro 10 g in den Bauchlymphsack.

Tabelle 16.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8	9
Chloridausscheidung	1,0	1,1	1,6		1,7	1,4	1,9	2,2	1,8	1,8
Kontrolltier	1,4	1,5	2,9		2,8	2,8	3,7	3.7	3,7	3,3

In diesem Fall war zwar ein deutliches Zurückbleiben der Chloridabgabe zu beobachten, ohne wesentliche Erschöpfungserscheinungen des Tieres, das jedoch wohl kaum, wie man aus dem Kurvenverlauf annehmen möchte, auf einer tatsächlichen Hemmung der Chloridausscheidung beruht, sondern nur den Ausdruck einer geringeren Reizwirkung darstellt.

b) 0,03 mg Gynergen pro 10 g.

Rechtes Bein je 30 Min. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung. Nach $1^1/_2$ Std. Inj. von 0,03 mg Gynergen pro 10 g. in den Bauchlymphsack.

Tabelle 17.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8	9
Chloridausscheidung	1,0	1,4	1,9		2,3	2,5	2,4	2,7	2,7	3,1
Kontrolltier	1,2	1,0	1,6		2,4	3,1	3,0	3,7	3,8	3,7

In diesem Versuch war mit derselben Dosis und unter den gleichen Bedingungen wie bei a) keine Hemmung der Exsudation zu bemerken.

c) 0,125 mg Gynergen pro 10 g.

Tabelle 18.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8
Chloridausscheidung	0,9	1,4	1,7		1,6	1,7	1,4	0,9	1,1
Kontrolltier	0,6	1,3	1,9		2,6	3,4	3,2	3,4	3,0

Deutliche Exsudathemmung. Keine wesentliche Erschöpfung.

8. Hypophysin.

Es wurden 0,075, 0,15 und 0,3 V.E. injiziert. Das Allgemeinbefinden der Tiere zeigte dabei keine Besonderheiten; es war auch keine Abnahme der Chloridausscheidung zu verzeichnen.

a) 0,075 V.E. Hypophysin.

Es wurden nach der 3. Halbstunde 0,075 V.E. Hypophysin in den Bauchlymphsack injiziert.

Tabelle 19.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8
Chloridausscheidung	1,0	1,4	1,7		2,1	2,5	2,7	2,6	3,1
Kontrolltier	0,6	1,1	1,7		1,9	2,4	2,9	3,0	3,6

Nach der Injektion ergab sich im Vergleich zum Kontrolltier keine Veränderung der Exsudation.

b) 0,15 V.E. Hypophysin pro 10 g.

Rechtes Bein je 30 Min. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung nach $1^1/_2$ Std. Inj. von 0,15 V.H. Hypophysin pro 10 g.

Tabelle 20.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8
Chloridausscheidung	0,7	1,2	1,3		1,4	2,0	2,6	2,4	2,9
Kontrolltier	0,9	1,3	1,2		1,2	1,8	2,6	3,2	3,7

Keine Abnahme der Exsudatmenge. Keine Störung im Befinden des Tieres.

c) 0,3 V.E. Hypophysin pro 10 g.

3 Halbstunden nach Beginn des Versuches wurden 0,3 V.E. Hypophysin injiziert.

Tabelle 21.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8
Chloridausscheidung	0,9	1,2	1,4		1,6	2,3	2,4	3,1	3,6
Kontrolltier	0,7	1,4	1,9		2,1	2,3	3,0	3,7	3,3

Die Tabelle zeigt, daß eine Abnahme der Exsudatmenge nicht eintrat. Auch war das Allgemeinbefinden der Tiere nicht gestört.

9. Bariumchlorid.

Als wirksamste Konzentrationen haben sich 0,25 mg und 0,5 mg pro 10 g erwiesen. Weniger als 0,25 mg pro 10 g hat keine deutliche und sichere exsudathemmende Wirkung mehr.

a) 0,125 mg $BaCl_2$ pro 10 g.

Nach 3 Halbstunden Inj. von 0,125 mg $BaCl_2$ pro 10 g.

Tabelle 22.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8
Chloridausscheidung	0,8	1,0	1,4		1,7	2,5	2,4	3,1	3,3
Kontrolltier	1,1	1,7	2,4		2,9	3,6	3,4	3,9	3,6

Keine Exsudathemmung. Keine Störung des Allgemeinbefindens.

b) 0,5 mg $BaCl_2$ pro 10 g.

Rechtes Bein je 30 Min. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung. Nach 3 Halbstunden Inj. von 0,5 mg $BaCl_2$ pro 10 g.

Tabelle 23.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8
Chloridausscheidung	0,8	1,2	1,6		2,1	1,9	1,6	1,5	1,4
Kontrolltier	0,6	1,0	1,4		2,0	2,3	2,8	3,1	3,2

Eine Halbstunde nach der Inj. setzt ein deutlicher Abfall der Exsudatmenge ein, dabei zeigt das Tier keine wesentlichen Störungen im Allgemeinbefinden.

10. Pyramidon.

Es wurden 2,5 mg und 7,5 mg Pyramidon pro 10 g nach 3 Halbstunden injiziert.

a) 2,5 mg Pyramidon pro 10 g.

Tabelle 24.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8
Chloridausscheidung	1,3	1,8	1,9		2,4	2,9	3,1	3,0	3,6
Kontrolltier	0,1	1,1	1,7		2,5	3,1	2,9	3,6	3,9

Keine Hemmung der Exsudation und keine Störung des Allgemeinbefindens.

b) 5,0 mg Pyramidon pro 10 g.

Rechtes Bein je 30 Min. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung. Nach 3 Halbstunden Inj. von 5,0 mg Pyramidon pro 10 g.

Tabelle 25.

Halbstd.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8
Chloridausscheidung	0,5	0,8	2,2		2,4	2,5	3,0	3,3	3,4
Kontrolltier	0,75	1,5	1,8		3,0	3,5	3,9	4,1	4,2

Die Kurve steigt auch nach der Injektion stetig an. Das Tier ist etwas benommen.

c) 7,5 mg Pyramidon pro 10 g.

Injektion von 7,5 mg Pyramidon pro 10 g nach der 3. Halbstunde

Tabelle 26.

Halbst.	1	2	3	Inj.	4	5	6	7	8	9
Chloridausscheidung	0,7	0,8	1,2		1,9	2,4	2,6	2,6	2,4	2,3
Kontrolltier	0,9	1,3	1,4		1,9	2,1	2,7	2,8	2,9	2,9

Von der 7. Halbstunde an ist ein leichtes Zurückgehen der Exsudatmenge zu beobachten. Das Tier ist bei Herausnahme aus der Röhre etwas erschöpft und reagiert träger auf äußere Reize als das Kontrolltier.

III. Versuche mit Mucilaginosa.

Eine Wirkung der Mucilaginosa durfte erst viel später erwartet werden als bei den leicht durchtretenden Aminen. Das exsudaterzeugende Agens wurde deshalb erst 4 Std. nach der Injektion zur Einwirkung gebracht.

11. Mucilago gummi arabici.

Es wurden 150 mg und 300 mg Mucilago g.a. injiziert.

a) 150 mg Mucilago gummi arabici pro 10 g.

Einwirkung des entzündungserregenden Agens 4 Std. nach der Injektion.

Tabelle 27.

Halbstd.	1	2	3	4	5	6	7	8
Chloridausscheidung	0,6	0,9	1,2	2,6	2,9	3,4	3,3	3,7
Kontrolltier	1,0	1,7	2,1	2,6	2,7	3,1	3,7	4,2

b) 150 mg Mucilago gummi arabici pro 10 g.

Einwirkung des Entzündungserregenden Agens 1 Std. nach der Injektion.

Tabelle 28.

Halbstd.	1	2	3	4	5	6	7	8
Chloridausscheidung	0,4	0,7	1,3	1,9	2,0	2,8	3,1	3,0
Kontrolltier	0,8	1,1	1,4	2,0	2,7	2,9	3,4	4,1

In beiden Fällen sowohl nach einstündiger als auch nach vierstündiger Wartezeit bis zur Einwirkung des Agens ergab sich keine Änderung in der Chloridausscheidung im Vergleich zum Kontrolltier.

c) 300 mg Mucilago gumiarabici pro 10 g.

Es wurden 300 mg pro 10 g injiziert und 4 Std. später ließ man das Agens einwirken. Das rechte Bein wurde je 30 Min. in eine 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung gebracht.

Tabelle 29.

Halbstd.	1	2	3	4	5	6	7	8
Chloridausscheidung	1,3	1.0	1,5	1,9	2,6	2,7	3,0	3,7
Kontrolltier	1,0	0,9	1,3	1,6	2,2	2,8	2,8	3,6

Aus der Tabelle geht hervor, daß durch Mucilago g.a. kein Einfluß auf die Chloridausscheidung ausgeübt wird.

12. Traganth.

Tödliche Dosis: 10 mg Traganth pro 10 g wirkten nach 10 Std. tödlich.

Auch hier wurden 4 Std. nach der Injektion gewartet bis zum Beginn der Einwirkung des Agens. Es wurden 2,5 und 5,0 mg pro 10 g in den Bauchlymphsack injiziert. Es ließ sich dabei keine hemmende Wirkung feststellen, auch keine Änderung im Allgemeinbefinden des Tieres.

a) 2,5 mg Traganth pro 10 g.

4 Std. nach der Inj. rechtes Bein je 30 Min. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung.

Tabelle 30.

Halbstd.	1	2	3	4	5	6	7	8
Chloridausscheidung	0,6	0,8	1,1	1,3	1,9	2,4	2,9	3,1
Kontrolltier	1,1	1,0	1,7	2,1	2,6	2,9	3,4	3,4

Keine exsudathemmende Wirkung. Keine Störung des Allgemeinbefindens.

b) 5,0 mg Traganth pro 10 g.

Es wurden 5,0 mg pro 10 g injiziert und 4 Std. später ließ man das entzündungserregende Agens einwirken, d. h. rechtes Bein je 30 Min. in 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung.

Tabelle 31.

Halbstd.	1	2	3	4	5	6	7	8
Chloridausscheidung	1,2	1,8	2,2	3,0	4,2	4,2	5,4	6,2
Kontrolltier	1,6	2,2	3,1	4,2	5,3	5,3	5,3	5,4

Es war in keinem Fall eine Änderung der Chloridausscheidung im Vergleich zum Kontrolltier zu erzielen.

13. Tylose.

Tödliche Dosis: 10,0 mg Tylose pro 10 g wirkten nach 8 Std. tödlich. Sonst gilt auch hier dasselbe wie für Mucilago g.a. und Traganth. Es wurden injiziert 2,5 und 5,0 mg Tylose pro 10 g.

a) 2,5 mg Tylose pro 10 g.

4 Std. nach der Inj. wurde mit der Einwirkung des entzündungserregenden Agens auf das Froschbein begonnen.
Rechtes Bein je 30 Min. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung.

Tabelle 32.

Halbstd.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Chloridausscheidung	1,0	1,3	1,4	2,1	2,0	2,6	2,9	3,4	3,2
Kontrolltier	1,4	1,9	2,6	3,2	3,7	4,1	4,6	5,1	4,7

Es ließ sich bei diesen Versuchen keine Änderung der Chloridausscheidung feststellen.

b) 5,0 mg Tylose pro 10 g.

4 Std. nach der Inj. wurde mit der Einwirkung des entzündungserregenden Agens auf das Froschbein begonnen. Rechtes Bein je 30 Min. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung.

Tabelle 33.

Halbstd.	1	2	3	4	5	6	7	8
Chloridausscheidung	0,6	0,6	1,1	1,2	1,9	2,0	2,2	2,8
Kontrolltier	1,0	0,6	1,2	1,6	2,3	2,8	2,7	3,6

Auch in diesem Fall war keine Änderung der Chloridmenge zu beobachten.

14. Pektin.

25 mg und 50 mg Pektin wurden 4 Std. vor Beginn der Einwirkung des entzündungserregenden Agens in den Bauchlymphsack injiziert. Aber auch bei diesen Versuchen zeigte sich keine deutliche und sichere exsudathemmende Wirkung.

a) 25,0 mg Pektin pro 10 g.

4 Std. nach der Inj. wurde mit der Einwirkung auf das Froschbein begonnen. Rechtes Bein je 30 Min. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung.

Tabelle 34.

Halbstd.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Chloridausscheidung	0,7	1,6	1,9	2,4	2,9	3,4	3,7	4,1	4,2
Kontrolltier	0,6	1,1	1,7	1,6	2,2	2,7	2,7	2,9	3,4

b) 50,0 mg Pektin pro 10 g.

4 Std. vor Beginn der Einwirkung auf das Froschbein wurden 50,0 mg pro 10 g in den Bauchlymphsack injiziert. Rechtes Bein je 30 Min. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung.

Tabelle 35.

Halbstd.	1	2	3	4	5	6	7	8
Chloridausscheidung	1,0	1,4	1,7	2,4	3,0	3,2	3,6	3,8
Kontrolltier	0,9	0,8	1,3	1,5	2,2	2,8	2,8	3,6

Wie aus den Tabellen hervorgeht, war mit beiden Dosen keine Änderung der Exsudatmengen im Vergleich zum Kontrolltier zu erzielen.

15. Klopfer-Pektin.

Es wurden nach der Injektion 4 und 1 Std. gewartet bis zum Beginn der Einwirkung des entzündungserregenden Agens auf das Froschbein. Injiziert wurden 5,0 und 10,0 mg Kl.-Pektin pro 10 g.

a) 5,0 mg Klopfer-Pektin pro 10 g.

1 Std. vor Beginn der Einwirkung auf das Froschbein wurden 5,0 mg Kl.-Pektin pro 10 g in den Bauchlymphsack injiziert. Rechtes Bein je 30 Min. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung.

Tabelle 36.

Halbstd.	1	2	3	4	5	6	7	8
Chloridausscheidung	0,7	1,4	1,7	2,2	2,4	2,3	2,9	3,6
Kontrolltier	1,0	1,4	1,9	2,7	3,4	4,1	4,1	4,3

b) 5,0 mg Klopfer-Pektin pro 10 g.

4 Std. vor Beginn der Einwirkung des entzündungserregenden Agens auf das Froschbein wurden 5,0 mg Kl.-Pektin pro 10 g injiziert. Rechtes Bein je 30 Min. in einer 0,3-fach mol. $NaNO_3$-Lösung.

Tabelle 37.

Halbstd.	1	2	3	4	5	6	7	8
Chloridausscheidung	1,1	1,0	1,3	1,7	2,4	2,3	2,9	3,6
Kontrolltier	1,0	1,0	1,3	1,5	2,1	2,6	2,7	3,4

Sowohl bei der einstündigen als auch bei der vierstündigen Wartezeit nach der Injektion bis zur Einwirkung des entzündungserregenden Agens auf das Froschbein, war kein Unterschied in der Ausscheidung im Vergleich zum Kontrolltier festzustellen.

c) 10,0 mg Klopfer-Pektin pro 10 g.

4 Std. vor Beginn der Einwirkung des Agens auf das Froschbein wurden 10,0 mg Klopfer-Pektin pro 10 g in den Bauchlymphsack injiziert.

Tabelle 38.

Halbstd.	1	2	3	4	5	6	7	8
Chloridausscheidung	1,2	1,4	2,0	2,6	3,1	3,3	4,2	4,2
Kontrolltier	1,0	0,9	1,3	1,6	2,2	2,8	2,8	3,6

Auch mit dieser Dosis wurde keine Änderung der Chloridausscheidung im Vergleich zum Kontrolltier erreicht.

Zusammenfassung.

Die durch lokale Einwirkung von hypertonischen $NaNO_3$-Lösungen auf die Froschhaut hervorgerufene Exsudatbildung (gemessen am Chloridaustritt in die Umgebungsflüssigkeit) wird bei Allgemeinbehandlung (Injektion in den Bauchlymphsack)

gehemmt:

1. durch gefäßverengernde Mittel der Adrenalingruppe (Suprarenin, Sympatol, Ephedrin, Veritol, Elastonon),
2. durch Gynergen, Bariumchlorid, nicht durch Coffein, Hypophysin- und Pyramidon.

Diese Hemmungswirkung wird (verständlicherweise) erst deutlich, wenn der Gesamtkreislauf beeinflußt wird. Diese Sachlage läßt schwer entscheiden, ob die Hemmung der Exsudation auf einer Verengerung der Gefäße im gereizten Gebiet oder einer allgemeineren Störung des Organismus beruht.

nicht gehemmt:

durch Mucilaginosa (Gummiarabic., Traganth, Tylose, Pektin und Klopfer-Pektin).

Lebenslauf.

Ich, Walter Harsch, bin geb. am 25. April 1912 in Mundelsheim a. Neckar als Sohn des Kaufmanns Hans Harsch und seiner Ehefrau Sophie Harsch, geb. Veigel. Nach Besuch der Grundschule trat ich in die Wilhelmsoberrealschule in Stuttgart ein, wo ich im Frühjahr 1931 die Reifeprüfung ablegte. Im März 1931 begann ich an der Universität in Tübingen mit dem Studium der Medizin. Im Frühjahr 1934 legte ich in Tübingen meine ärztliche Vorprüfung ab. Im Sommersemester 1934 studierte ich an der Universität in Hamburg. Dann unterbrach ich mein Studium ein Jahr lang und diente vom 1. Oktober 1934 bis 12. Oktober 1935 als Freiwilliger bei der Wehrmacht in der 8. I. R. Lübeck. Nach Beendigung meiner Militärzeit setzte ich das Studium in Tübingen fort, wo ich im Wintersemester 1937/38 mit dem Staatsexamen abschloß.

Vom 25. Februar 1938 bis 16. Mai 1938 war ich im Tübinger Pharmakologischen Institut bei Herrn Professor Dr. Haffner als Medizinalpraktikant tätig.